Über Versuche zum Aufbau und zur Umwandlung der Seitenkette in der Pregnanreihe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

von

Lieselotte Poschmann

aus Essen

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1939

Tag der Promotion: 15. Nov. 1939

1939

Druckerei wissenschaftl. Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

N 75

Referenten: Professor Dr. A. Butenandt.
Professor Dr. H. Leuchs.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt in der Zeit vom Februar 1937 bis zum November 1938 im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem ausgeführt.

Herrn Professor Dr. Butenandt danke ich herzlich für die wohlwollende Förderung, die er jederzeit meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Herrn Dr. J. Schmidt-Thomé und Herrn Dr. G. Hanisch bin ich für stete Hilfsbereitschaft zu Dank verpflichtet.

Für die Überlassung des Ausgangsmaterials danke ich der Schering A.G. Berlin.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

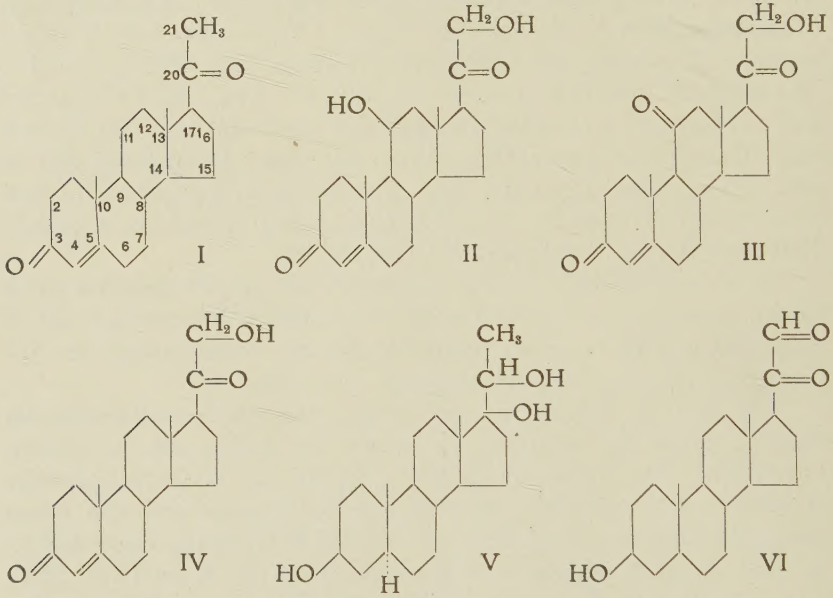
https://archive.org/details/IA41550804_0057

Aus der Pregnangruppe, deren Verbindungen ein Kohlenstoffskelett von 21 C-Atomen haben, war bis vor wenigen Jahren nur eine physiologisch wirksame Substanz bekannt: das Corpus-luteum-Hormon Progesteron, dem die Konstitution eines Δ^4-Pregnendions-3-20 (I) zukommt. Es wurde aus Gelbkörperextrakten von Butenandt, Westphal und Hohlweg (1), von Slotta, Ruschig und Fels (2), von Hartmann und Wettstein (3) und von Allen und Wintersteiner (4) isoliert. Zu seiner Darstellung gibt es zwei Wege, den Abbau des Stigmasterins nach Butenandt und Mitarbeitern (5) und Fernholz (6) und den Abbau des Pregnandiols nach Butenandt und Schmidt (7).

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde versucht, das Progesteron durch Anbau einer Seitenkette aus Dehydroandrosteron herzustellen und so einen neuen Weg zu seiner Synthese und zur Verknüpfung der Androsteron- mit der Progesterongruppe zu finden.

Während das Progesteron das einzige wirksame Sexualhormon der Pregnangruppe ist, wurde in den letzten drei Jahren aus der Nebennierenrinde eine Reihe von Stoffen isoliert, die als sauerstoffreiche Steroide vom Pregnantyp erkannt werden konnten und von denen einige Cortinwirksamkeit besitzen. An der Bearbeitung dieses Gebietes sind die Arbeitskreise von Reichstein (8), Kendall, Mason u. a. (9) und Wintersteiner und Pfiffner (10) beteiligt. Reichstein gelang die Isolierung des Corticosterons (II). Es hat die Formel eines Pregnendion-3-20-diol-11-21 und unterscheidet sich vom Progesteron durch die Hydroxylgruppe am C-Atom 11 (die Stellung dieser Gruppe ist noch nicht ganz sicher bewiesen) und durch die Ketolgruppierung in der Seitenkette. Durch Oxydation wandelte Reichstein Corticosteron in Dehydrocorticosteron (III) um, das identisch mit der von Kendall aus natürlichem Material isolierten Substanz „A" ist. Dehydrocorticosteron besitzt wie Corticosteron Cortinwirksamkeit. Um den Einfluß der verschiedenen Substituenten auf die physiologische Wirksamkeit zu prüfen, stellten Steiger und Reichstein aus Stigmasterin das Desoxycorticosteron oder 21-Oxyprogesteron (11) (IV) dar, das die stärkste Cortinwirkung dieser Gruppe besitzt, so daß also die Hydroxylgruppe am C-Atom 11

des Corticosterons nicht erforderlich für die Aktivität ist. In der Substanz „J" (V) von Reichstein (12) war schon ein Vertreter dieser am C-Atom 11 nicht substituierten Verbindungen aus natürlichem Material gewonnen worden, und in neuester Zeit gelang es Reichstein und Mitarbeitern (13), auch das zuerst als Modell synthetisierte Desoxycorticosteron zu isolieren. Diese Verbindung, die unter den bisher bekannten die wirksamste ist, stellt also ebenfalls einen Bestandteil des natürlichen Hormonkomplexes dar.

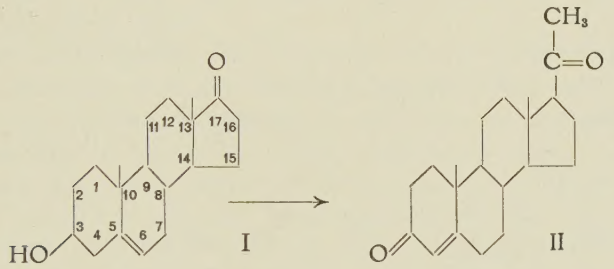


Mit den angeführten Verbindungen nahe verwandt ist das von Shiro Hirano aus Schweinehoden isolierte Testalolon (14), für das die Konstitution eines 3-Oxy-ätio-cholylglyoxals (VI) wahrscheinlich gemacht wurde. Während das Desoxycorticosteron eine Ketolseitenkette besitzt, liegt hier eine Keto-aldehydgruppierung vor. Das Testalolon ist nach den bisherigen Prüfungen physiologisch inaktiv.

Versuche zur Darstellung des 3-Oxy-ätio-cholylglyoxals und des isomeren 3-Oxy-allo-ätio-cholylglyoxals bildeten den zweiten Teil dieser Arbeit. Die Gewinnung der Ketoaldehyde war von Interesse, einmal zur Sicherstellung der Konstitution des Testalolons, zum andern, weil man durch reduktive Umwandlung der Aldehydgruppe am C-Atom 21 zu Stoffen vom Typus des Desoxycorticosterons gelangen würde.

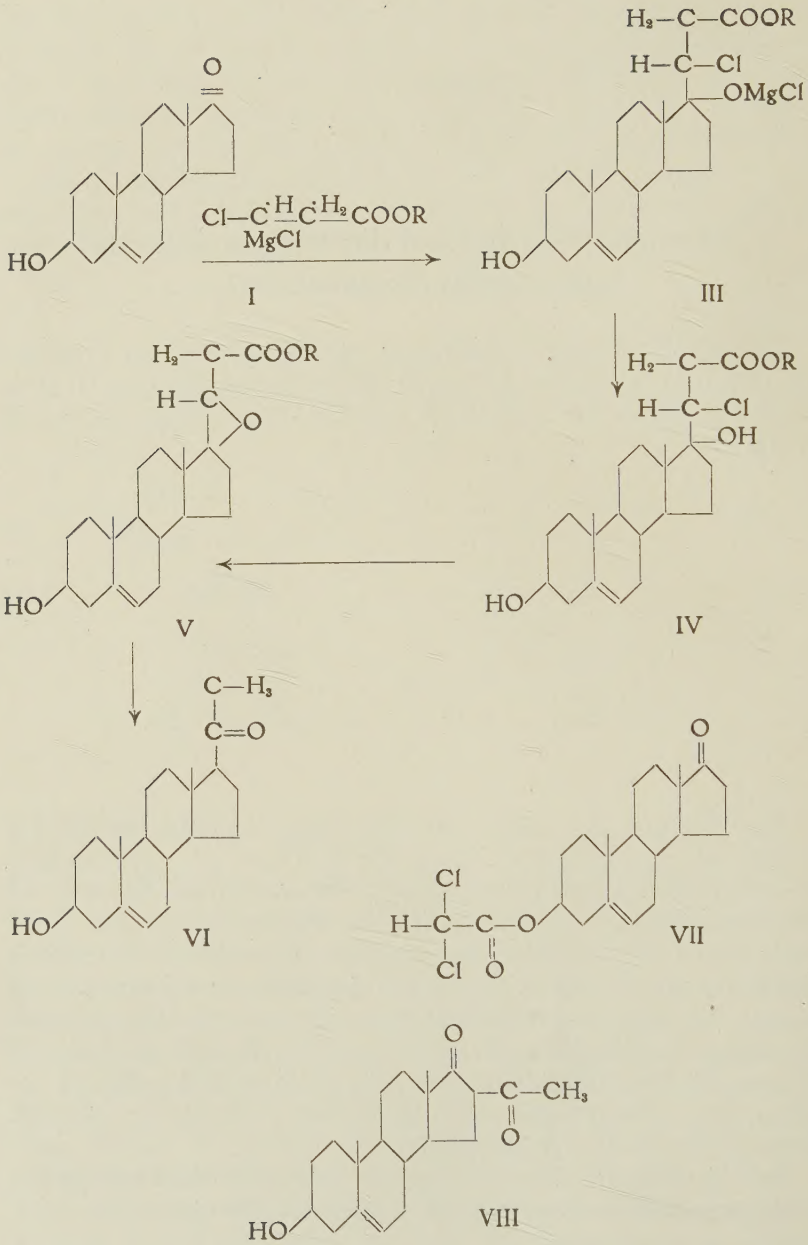
Versuche zum Aufbau des Pregnanskeletts aus dem Androstanskelett.

Bei den Kondensationsreaktionen zur Darstellung des Progesterons (II) diente als Ausgangsmaterial das Dehydroandrosteron (I) (15), das durch Abbau der Seitenkette aus Cholesterin leicht zugänglich ist (16).



Das Anfügen der Seitenkette von zwei C-Atomen in der 17-Stellung schien möglich nach einem von G. Darzens (17) beschriebenen Verfahren zur Synthese von Glycidsäureestern aus Ketonen und Dihalogen fettsäureestern mit Hilfe von Magnesiumamalgam. Dabei reagiert eines der Halogenatome mit dem Magnesium unter Bildung einer Grignardverbindung, die sich mit dem Keton in bekannter Weise umsetzt. Aus dem Reaktionsprodukt entsteht unter Chlorwasserstoffabspaltung ein Glycidsäureester. Nach der Verseifung dieses Esters erhält man die freie Glycidsäure, die beim Erhitzen Kohlendioxyd abspaltet. Man gelangt so zu einem Keton, das zwei Kohlenstoffatome mehr enthält als der Ausgangstoff.

Für das Dehydroandrosteron würde sich unter Verwendung von Dichlorpropionsäureester folgender Reaktionsweg ergeben:


O
HO
Cl—C(MgCl)—CH—CH₂—COOR
I
H₂—C—COOR
H—C—Cl
OMgCl
HO
III
H₂—C—COOR
H—C—Cl
OH
HO
IV
H₂—C—COOR
H—C
O
HO
V
C—H₃
C=O
HO
VI
O
Cl
H—C—C—O
Cl
O
VII
O
C—CH₃
O
HO
VIII

Man würde das Δ^5-Pregnenol-3-on-20 (VI) erhalten, das sich vom Progesteron (II) durch die Lage der Doppelbindung und die Hydroxylgruppe in 3-Stellung unterscheidet und das durch Abbau aus Stigmasterin gewonnen werden kann (18). Unter Schutz der Doppelbindung, die später von Ring B in Ring A wandert, läßt es sich zu Progesteron dehydrieren.

Zunächst wurden Modellversuche mit Dichloressigester, Magnesiumamalgam und Dehydroandrosteron durchgeführt. Das Endprodukt dieser Reaktion würde eine Aldehydgruppe am Kohlenstoffatom 20 tragen.

Bei dieser Umsetzung wurde nach der Aufarbeitung ein Kristallisat vom Schmelzpunkt 199° gefaßt. Derselbe Stoff entsteht bei der Verwendung von Magnesiumpulver anstelle von Magnesiumamalgam. Er enthält Halogen und hat nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{21}H_{28}O_3Cl_2$, während der erwartete Glycidester die Bruttoformel $C_{23}H_{35}O_4Cl$ haben sollte.

Die Einwirkung von Hydroxylamin führte zu einem Monoxim vom Schmelzpunkt 204°. Da bei den gegebenen Versuchsbedingungen keine Ketogruppe neu gebildet worden sein kann, ist anzunehmen, daß die Ketogruppe in 17-Stellung nicht angegriffen worden ist, sondern eine Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls stattgefunden hat.

Die Verbindung gibt mit Essigsäureanhydrid kein Acetat. Beim Kochen mit Natriumcarbonatlösung entsteht Dehydroandrosteron.

Nach diesen Resultaten muß die vorliegende Substanz das Dehydroandrosteron-dichloracetat (VII) sein, dessen Zusammensetzung gut mit den Analysenwerten übereinstimmt. Statt der erwarteten Umsetzung is eine Ausweichreaktion eingetreten und zwar eine Umesterung zwischen Dehydroandrosteron und Dichloressigester.

Über das gleiche Ergebnis bei der Einwirkung von Dichloressigsäureäthylester auf Dehydroandrosteron in Gegenwart von Magnesiumamalgam nach D a r z e n s berichteten während der Durchführung dieser Versuche A. E r c o l i und L. M a m o l i (19). Die Autoren geben ebenfalls für das Dichloracetat einen Schmelzpunkt von 198°—199° an und für das Oxim einen solchen von 204°.

Anschließend an die Versuche mit Dichloressigester wurde geprüft, wie sich Dehydroandrosteron mit Essigester unter gleichen Bedingungen umsetzt. Mit Magnesium als Kondensationsmittel trat keine Reaktion ein. Daraufhin wurde Dehydroandrosteron in Benzollösung mit Essigester und fein verteiltem Natrium zur Reaktion gebracht. Dabei war — auf Grund der Versuche von C. G o e r g e n s (20) über

die Kondensation von Dehydroandrosteron mit Ameisensäureester und Natrium in Benzol, die zum 16-Formyldehydroandrosteron führt, — zu erwarten, daß auch hier eine Esterkondensation stattfinden und das 16-Acetyldehydroandrosteron (VIII) entstehen würde.

Nach 48-stündigem Stehen des Reaktionsgemisches wurde das überschüssige Natrium mit Wasser zersetzt und die Benzolschicht von der alkalischen Wasserschicht getrennt. Die Benzollösung enthielt neben Dehydroandrosteron dessen Acetat, was im Einklang mit den oben berichteten Beobachtungen beim Dichloracetat steht.

In einem Versuch wurde aus der Benzollösung ein Kristallisat gewonnen, das bei 272° sintert und bei 275° unter Zersetzung schmilzt. Wahrscheinlich liegt in ihm das Pinakon des Dehydroandrosterons vor. Wegen der geringen Ausbeute konnte die Konstitution dieses Stoffes nicht sicher geklärt werden.

Aus den wässrigen Lösungen wurden durch Ansäuern und Ausäthern braune Öle isoliert. Falls es sich um das erwartete Kondensationsprodukt handelte, mußte es in der alkalisch-wässrigen Phase als Enol vorliegen.

Zur Reinigung wurde es mit Kupferacetat in alkoholischer Lösung versetzt. Das erhaltene Kupfersalz war in Chloroform leicht, in Alkohol mäßig löslich. Aus Alkohol umkristallisiert, zersetzte es sich zwischen 255° und 260°.

Es wurde in Chloroform gelöst und durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Nach Abdestillieren des Chloroforms fiel ein amorphes Pulver an, das sich weder durch Umlösen noch durch Sublimation im Hochvakuum in kristallisierter Form erhalten ließ. Nach der Analyse kommt ihm die Bruttoformel $C_{21}H_{30}O_3$ zu. Da es wie das Formyldehydroandrosteron saure Eigenschaften hat, darf man in Anlehnung an die oben erwähnten Versuche annehmen, daß es sich um das 16-Acetyldehydroandrosteron (VIII) handelt.

Das Molekül enthält zwei Ketogruppen, von denen sich aber nur eine nachweisen läßt. Das Monoxim schmilzt bei 275°. Bei dem Versuch, die Ketogruppen nach dem von Mamoli und Vercellone (21) angegebenen Verfahren mit gärender Hefe zu Alkoholgruppen zu reduzieren, wurden nur zwei Wasserstoffatome aufgenommen. Das Reaktionsprodukt kristallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 222° und hat nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{21}H_{32}O_3$. Es lieferte — sowohl mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in der Kälte, als auch mit siedendem Essigsäureanhydrid — ein Monoacetat vom Schmelzpunkt 157°—158°, das wahrscheinlich die Acetatgruppe in 3-Stellung trägt.

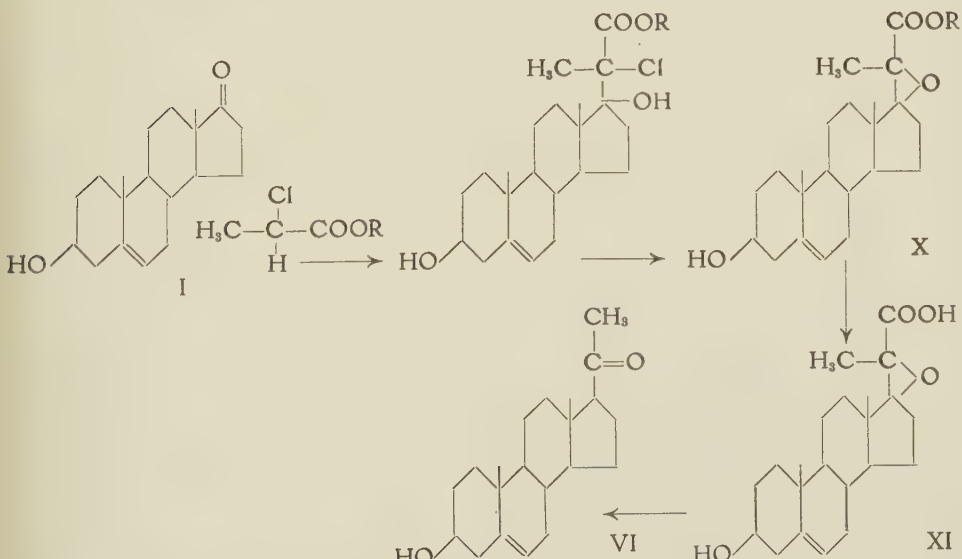
Mit Hydroxylamin ließ sich in dem Reduktionsprodukt keine Ketogruppe mehr nachweisen. Daß weder ein Diacetat noch ein Monoxim entsteht, ist vielleicht auf sterische Hinderung der Gruppen an den C-Atomen 16 und 17 zurückzuführen.

Im Dehydroandrosteron wird nach Mamoli die Ketogruppe in 17-Stellung mit Hefe reduziert, es entsteht Androstendiol (21). Ob die Reduktion im 16-Acetyldehydroandrosteron an derselben Stelle erfolgt oder an der zweiten Ketogruppe, ist nicht zu entscheiden.

Es war beabsichtigt, ausgehend vom 16-Acetyldehydroandrosteron, ein Isomeres des Progesterons darzustellen, das die $COCH_3$-Gruppe in 16-Stellung tragen sollte.

Von Interesse wäre gewesen, festzustellen, ob und in welchem Maße dieser Stoff physiologisch wirksam ist. Da aber das Ausgangsmaterial in zu geringer Ausbeute entstand, wurde dieser Plan nicht durchgeführt.

Eine andere Möglichkeit der Progesteronsynthese wäre die Kondensation von α-Chlorpropionsäureester mit Dehydroandrosteron unter der Einwirkung von Natrium nach folgendem Schema:



Diese Reaktion wurden von Darzens (22) an einfachen aromatischen und an aliphatischen Ketonen mit Chlorpropionsäureester durchgeführt.

Besonders aussichtsreich erschien dieser Weg bei der Verwendung von Natrium, das in flüssigem Ammoniak gelöst war, da dann alle Reaktionsteilnehmer sich in derselben Phase befanden. Es zeigte sich aber, daß das Natrium in der Hauptsache reduzierend wirkte. Durch Trennung der anfallenden Reaktionsprodukte mit Reagens T nach Girard (23) konnte neben unverändertem Ausgangsmaterial Androstendiol, das in einer Nebenreaktion durch Reduktion der Ketogruppe entstanden war, isoliert und nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Schmelzpunkt seines Acetates charakterisiert werden.

Zur Vermeidung der hydrierenden Wirkung des Natriums wurden weitere Versuche mit Lösungen von Natriumamid in flüssigem Ammoniak als Kondensationsmittel durchgeführt, die nach den Angaben von Th. Vaughn, Vogt und Nieuwland (24) dargestellt wurden.

Als Reaktionsprodukte wurden bei dieser Umsetzung neben einer neutralen Fraktion, die sich als Ausgangsmaterial erwies, saure Anteile gefaßt, die aber nur in geringer Ausbeute entstanden und nicht kristallisierten. Wahrscheinlich handelte es sich dabei in der Hauptsache um Kondensationsprodukte der Chlorpropionsäure.

Es hat sich kein Hinweis darauf gefunden, daß eine Kondensation mit Dehydroandrosteron in nennenswertem Maße eingetreten wäre.

Inzwischen berichteten im April 1937 A. Yanall und E. S. Wallis (25) über die Durchführung einer Kondensation von Dehydroandrosteron mit α-Chlorpropionsäureester unter der Einwirkung von Natriumäthylat. Neben Androstendiol entstand dabei der Ester (X) und durch dessen Hydrolyse die Säure (XI). Daneben wurde ein Gemisch von Ketonen isoliert, von dem die Autoren annehmen, daß es sich dabei um das Δ^5-Pregnenolon (VI) und das am C-Atom 17 isomere Δ^5-iso-Pregnenolon handelt. Experimentelle Angaben sind bei der Veröffentlichung nicht gemacht.

Nach den Kondensationsmethoden von Darzens hat sich bisher kein Weg zum Aufbau des Progesterons aus Dehydroandrosteron ergeben, da einmal durch die Größe des Moleküls im Dehydroandrosteron Ausweichreaktionen eintreten und außerdem die Ketogruppe weniger reaktionsfähig ist, als die der von Darzens angewandten aliphatischen Ketone.

Versuche zur Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals und des 3-Oxy-allo-ätiocholylglyoxals.

In seiner Arbeit über das Testalolon (14) nimmt Shiro Hirano an, daß bei diesem Stoff das Wasserstoffatom am C-Atom 5 und die CH_3-Gruppe am C-Atom 10 in cis-Stellung zueinander stehen. Danach käme dem Testalolon die Konstitution des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals zu. Das im Arbeitskreis Butenandt von G. Hanisch (31) bereitete 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-dioxim stimmt jedoch im Schmelzpunkt und in seinem Verhalten gegen Essigsäureanhydrid nicht mit den Angaben des japanischen Autors überein. Ebenso sind die Schmelzpunkte der aus dem Dioxim erhaltenen α-Ketosäuren verschieden, so daß man annehmen muß, daß Testalolon und 3-Oxy-ätiocholylglyoxal Isomere sind.

Da sowohl Testalolon als auch das Ausgangsmaterial für die Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals mit Digitonin fällbar ist, wird die Isomerie wahrscheinlich nicht auf verschiedener räumlicher Anordnung am C-Atom 3 beruhen, sondern es ist anzunehmen, daß sie in einer verschiedenartigen Verknüpfung der Ringe A und B begründet ist. Demnach könnte das Testalolon das 3-Oxy-allo-ätiocholylglyoxal sein.

Um diese Frage zu entscheiden, wurden die im folgenden beschriebenen Versuche zur Darstellung der beiden isomeren Ketoaldehyde durchgeführt.

Versuche zur Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals *).

Ausgangsmaterial bei der Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals war das Pregnanol-3-on-20 (I) (26). Es wurde aus Pregnandiol (27) durch dessen Oxydation zum Pregnandion (27) und anschließende partielle Hydrierung in Eisessig mit Platinoxyd nach Adams und Shriner (28) gewonnen. Bei dieser Methode ist das Pregnanolon das Hauptprodukt, während bei der Hydrierung von Pregnandion in Alkohol mit Platinschwarz vorwiegend Epi-Pregnanolon entsteht.

Zur Umwandlung der Methylgruppe am C-Atom 21 des Pregnanolons (I) in die Aldehydgruppe des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals (II) war in der Oxydation mit Selendioxyd nach H. L. Riley, J. F. Morley und N. H. Friend (29) ein aussichtsreicher Reaktionsweg bekannt. Aus Aceton entsteht bei dieser Oxydation Methyl-

*) Einige der in diesem Abschnitt angeführten Versuche wurden von Herrn Dr. Nejat Ferit im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie ausgeführt.

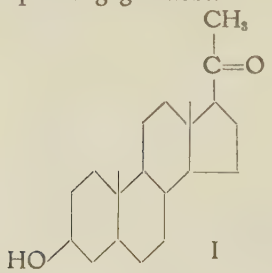
glyoxal (30). Aus Pregnanolon oder 3-Oxy-ätiocholylmethylketon müßte analog das 3-Oxy-ätiocholylglyoxal gebildet werden.

Versuche zur Verwirklichung dieses Überganges sind von G. Hanisch (31) durchgeführt worden. Da die Reindarstellung des Ketoaldehyds aus dem bei der Reaktion anfallenden Rohprodukt Schwierigkeiten machte, wurde durch Oximierung dieses Rohproduktes das 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-dioxim vom Schmelzpunkt 227°—240° dargestellt. Eine Spaltung des Dioxims zum freien Keto-aldehyd gelang nicht. Umsetzungen mit Oxalsäure oder Formaldehyd ließen das Ausgangsmaterial unverändert, während die Einwirkung von Mineralsäuren zur 3-Oxy-ätiocholylglyoxylsäure (IIa) führte.

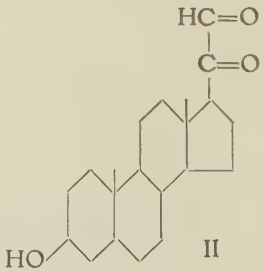
Bei der Fortführung dieser Arbeit wurde das Pregnanolon durch Kochen mit 8 Mol Selendioxyd in Isoamylalkohol oxydiert und zunächst versucht, das rohe Oxydationsprodukt ohne den Umweg über ein Derivat zu reinigen und zu einem kritsallisierten Stoff zu gelangen.

Eine Destillation im Hochvakuum führte dabei nicht zum Ziel. Eine andere Möglichkeit zur Entfernung der Zersetzungsprodukte und Verunreinigungen bot die Adsorption an Aluminiumoxyd. Es bildeten sich dabei keine scharf getrennten Zonen aus. Beim Auswaschen der Aluminiumoxydsäule mit Benzol wurden geringe Mengen eines Stoffes vom Schmelzpunkt 120°—126° erhalten, der mit Pregnanolon (Schmelzpunkt 141°) keine Schmelzpunktsdepression gab und danach nicht umgesetztes Ausgangsmaterial war. Bei einer parallel durchgeführten Oxydation von Allopregnanolon (Schmelzpunkt 193°) wurde durch Adsorption an Aluminiumoxyd ebenfalls aus den Benzolfraktionen unverändertes Ausgangsmaterial mit dem Schmelzpunkt 188° isoliert.

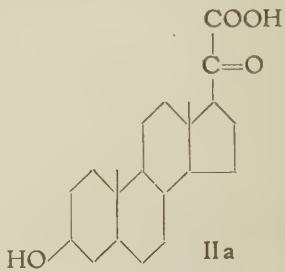
Nachdem diese Versuche zur Kristallisation des Ketoaldehyds erfolglos geblieben waren, wurde in Anlehnung an die Darstellung des Dioxims — unter Ausnutzung der Reaktionsfähigkeit der Ketoaldehydgruppierung — andere Kondensationsprodukte durch Umsetzung mit verschiedenen Hydrazinderivaten bereitet und Versuche zu ihrer Spaltung gemacht.



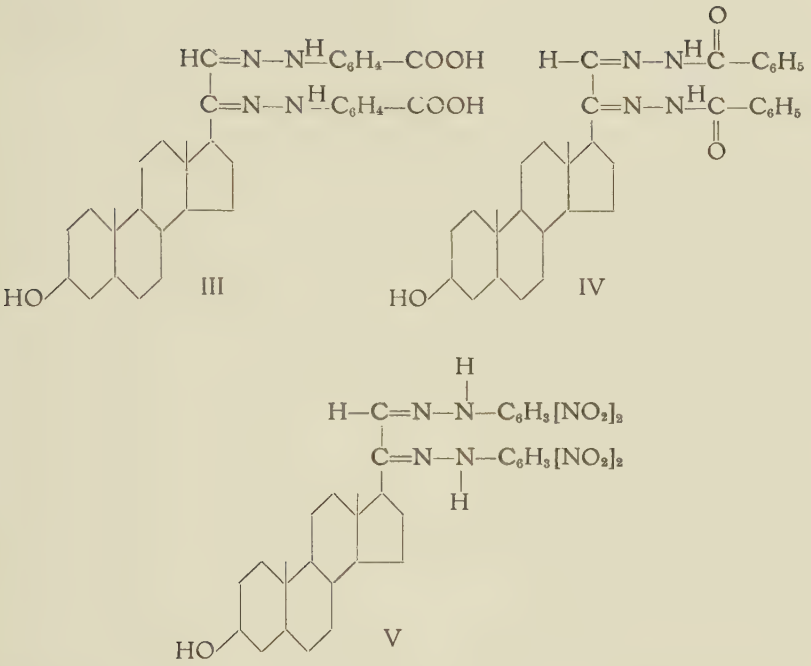
I



II



IIa



Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di (p. benzoesäure) hydrazons.

Durch Umsetzung des durch Oxydation von Pregnanolon erhaltenen Rohproduktes mit p.-Hydrazinobenzoesäure in Äthanol in der Hitze entsteht das Di-p.-benzoesäurehydrazon des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals (III), das bei 295°—298° schmilzt. Von seinen Eigenschaften ist die Unlöslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln bemerkenswert. Auf Grund seines sauren Charakters löst es sich dagegen in Alkalien. Mit Pyridin bildet es eine Additionsverbindung, die in gelben Nadeln kristallisiert und einen Schmelzpunkt von 289°—290° hat.

Eine Spaltung des Di-p.-benzoesäurehydrazons war durch Kochen mit Benzaldehyd, Benzaldehyd-Oxalsäure und durch Behandlung mit Mineralsäuren nicht zu erreichen.

Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-benzoylhydrazons.

Zur Gewinnung eines kristallisierten, spaltbaren Derivates wurde das Oxydationsprodukt des Pregnanolons darauf mit Benzoylhydra-

zin in Alkohol in der Hitze behandelt. Dabei wurde das 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-benzoylhydrazon gewonnen, ein in Alkohol, Chloroform, Aceton und Dioxan löslicher Stoff, der aus heißem Essigester in Nadeln vom Schmelzpunkt 215° kristallisiert.

Beim Kochen des Di-benzoylhydrazons (IV) mit l-n alkoholischer Schwefelsäure wird eine Benzoylhydrazingruppe abgespalten und ein Mono-benzoylhydrazon isoliert, das bei 247°—250° unter Zersetzung schmilzt. Das Mono-benzoylhydrazon ist in Pyridin und warmem Alkohol leicht löslich, schwer löslich dagegen in Benzol und Essigester.

Dasselbe Spaltprodukt wurde beim Erhitzen des Di-benzoylhydrazons mit m-Nitrobenzaldehyd in Benzol, beim Kochen mit l-n alkoholischer Salzsäure und beim Schütteln mit rauchender Salzsäure in der Kälte erhalten. Eine Abspaltung der zweiten Hydrazingruppe konnte bei keinem Versuch beobachtet werden.

Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-dinitrophenylhydrazons.

Die Einwirkung von Dinitrophenylhydrazin auf die Lösung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals in Alkohol führte zum Dinitrophenylhydrazon (V), das als gelbe amorphe Substanz ausfällt. In Äthanol, Methanol und Aceton ist es unlöslich. Es löst sich in heißem Essigester und kristallisiert daraus in feinen Nadeln, die bei 284° schmelzen.

Bei den anschließend durchgeführten Spaltungsversuchen erwies sich auch dieses Derivat als außerordentlich stabil. Kochen mit 8-, 13- und 25prozentiger alkoholischer Schwefelsäure, mit Benzaldehyd und Benzaldehyd-Oxalsäure führte nicht zu dem freien Ketoaldehyd. In den meisten Fällen blieb das Ausgangsmaterial gänzlich unverändert. Die Anwendung noch energischerer Versuchsbedingungen bei der Spaltung erscheint zwecklos, da nicht anzunehmen ist, daß das 3-Oxy-ätiocholylglyoxal unter solchen Bedingungen beständig ist.

Versuche zur Darstellung des 3-Oxy-allo-ätiocholylglyoxals.

Da die Oxydation des Pregnanolons mit Selendioxyd nicht zur Isolierung des freien 3-Oxy-ätiocholylglyoxals geführt hatte, wurde bei den Versuchen zur Darstellung des 3-Oxy-allo-ätio-cholylglyoxals ein anderer Weg zur Überführung der Methylgruppe am C-Atom 21 des Allopregnanolons in die Aldehydgruppe aufgesucht. Es sollte durch Kondensation des Allopregnanolons mit Aldehyden oder Ketonen ein Reaktionsprodukt gewonnen werden, das eine Doppelbin-

dung in Konjugation zur Ketogruppe am C-Atom 20 enthielt. Für die oxydative Aufspaltung einer solchen Doppelbindung unter Bildung des Aldehyds lagen, einmal in der Spaltung mit Ozon, zum andern in der Anlagerung von Hydroxylgruppen an die Doppelbindung und anschließender Spaltung des entstandenen Diols mit Bleitetraacetat nach Criegee (37), zwei erprobte Verfahren vor.

Zur Gewinnung des bei den Reaktionen verwendeten Allopregnanolonacetats (VI) wurde Pregnanolonacetat durch katalytische Hydrierung in Eisessig mit Platinoxyd nach Adams und Shriner (28) in Allopregnandiol-mono-acetat übergeführt, das durch anschließende Oxydation mit Chromsäure in Allopregnanolonacetat umgewandelt wurde. Durch Verseifung der Acetatgruppe kann leicht das freie Allopregnanolon erhalten werden.

Eine Umsetzung von Allopregnanolon mit Methyläthylketon und Natrium als Kondensationsmittel führte zu keinem kristallisierten Reaktionsprodukt. Unter den angewandten Versuchsbedingungen kondensiert Methyläthylketon mit sich selbst, und die entstehenden Ketongemische lassen sich nur schwer trennen.

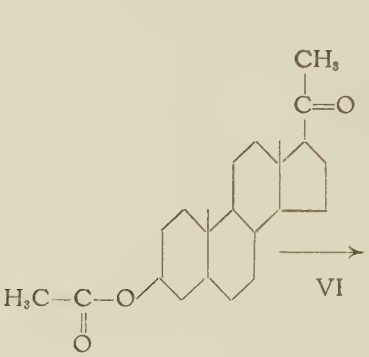
Ein besseres Ergebnis brachte die Reaktion von Allopregnanolonacetat mit Benzaldehyd und Natriumäthylat.

Diese Kondensation führten W. M. Hoehn und H. L. Mason (32) beim Abbau der Desoxycholsäure zur Ätiodesoxycholsäure mit dem Ätio-desoxy-cholylmethylketon durch. Das erhaltene Kondensationsprodukt wurde mit Ozon zur Reaktion gebracht. Als Endprodukt dieser Umsetzung formulieren die Autoren das 3,12-Diacetoxy-ätiocholylglyoxal, das aber nicht isoliert wurde. Durch Oxydation mit Perjodsäure wurde das Glyoxal in die 3,12-Diacetoxy-ätiocholansäure übergeführt.

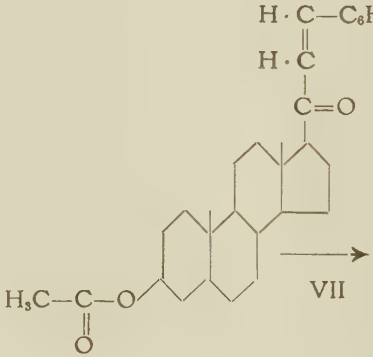
Darstellung des 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketons.

Bei der Kondensation von Allopregnanolon mit Benzaldehyd wurde im wesentlichen nach den Angaben der amerikanischen Autoren verfahren, nur wurden verdünntere Natriumäthylatlösungen verwendet. Da in dem alkalischen Medium eine Verseifung der Acetatgruppe am C-Atom 3 zu erwarten war, wurde das rohe Kondensationsprodukt in Pyridin mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Das so dargestellte 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketon (VII) ist in Aceton leicht, in Äthanol und Methanol weniger leicht löslich und kristallisiert in glänzenden Blättchen. Die zuerst erhaltenen Fraktionen des

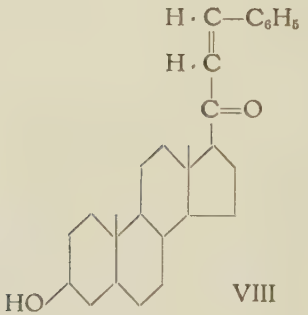
Ketons schmelzen bei 138°—142°. Aus den Mutterlaugen konnten durch Destillation im Hochvakuum bei 250° oder durch direkte Kristallisation Produkte gewonnen werden, die bei 150° sintern und unscharf zwischen 170°—185° schmelzen. Aus diesen Fraktionen wurde durch häufiges Umkristallisieren ein Keton vom Schmelzpunkt 204° erhalten. Alle Fraktionen (138°—142°, 170°—185° und 204°) gaben Analysenwerte, die gut mit den für das Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketon $C_{30}H_{40}O_3$ berechneten übereinstimmten. Die Frage, ob bei der Reaktion zwei Isomere entstanden sind, die im Verhältnis von Fumar- und Maleinsäure zueinander stehen, oder ob es sich bei den verschiedenen Fraktionen lediglich um polymorphe Modifikationen handelt, deren Vorkommen bei den Chalkonen bekannt ist (33), konnte noch nicht entschieden werden.



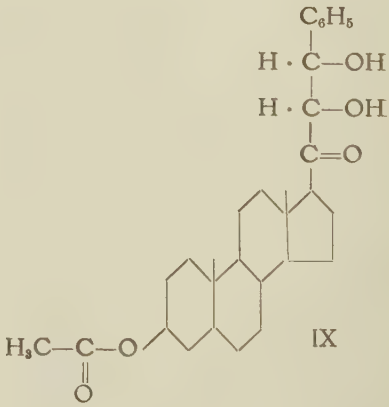
VI



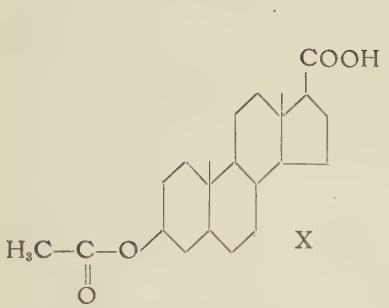
VII



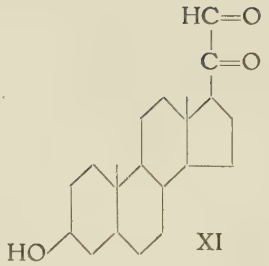
VIII



IX



X



XI

Durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge wurde die Acetoxygruppe verseift. Das entstehende Oxyketon (VIII) zeigte ebenfalls verschiedene Schmelzpunkte. Die zuerst erhaltene Fraktion schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser und Aceton-Wasser bei 115°. Dagegen hatte ein durch Hochvakuumdestillation der Mutterlaugen erhaltenes Kristallisat nach Umlösen aus Aceton-Wasser und Methanol einen Schmelzpunkt von 185°—186°.

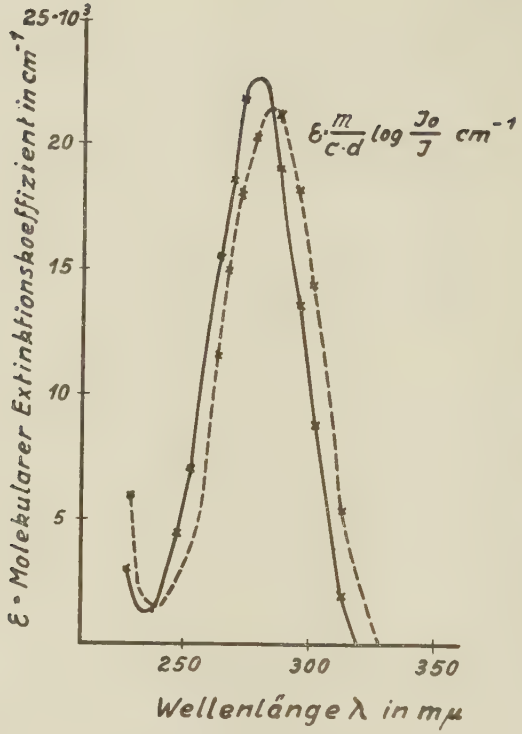
Zur Sicherstellung der Konstitution wurde das Absorptionsspektrum des 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketons gemessen (Abb.). Es zeigt ein Absorptionsmaximum bei 285 mμ und stimmt gut überein mit dem zum Vergleich gemessenen Spektrum des Benzalacetons, dessen Maximum bei 280 mμ liegt, also etwas nach dem kurzwelligen Gebiet verschoben ist.

Reaktion des 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketons mit Osmiumsäure und Wasserstoffperoxyd.

Bei der angestrebten Darstellung des Dioxyketons (IX) aus dem α,β-ungesättigten Keton (VII) schien die von Butenandt und Wolz (34) angegebene Methode zur Darstellung von Polyoxyderivaten der Steroide besonders geeignet, bei der als Reagens eine ätherische Lösung von Perhydrol in Gegenwart geringer Mengen Osmiumtetroxyd verwendet wird.

Aus dem 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketon wurde durch diese Umsetzung mit 86% Ausbeute ein gut kristallisierender Stoff erhalten, der nach mehrfachem Umlösen aus Methanol, Aceton-Wasser, Alkohol-Wasser und Aceton bei 242°—244° schmolz.

Die Substanz reagierte weder mit Pyridin-Essigsäureanhydrid noch mit Hydroxylaminacetat. Es können also weder freie Hydroxyl-



Absorptionsspektrum.
– – – 3-Acetoxy allo ätio cholylstyrylketon.
——— Benzalaceton.

noch freie Keto-Gruppen im Molekül vorhanden sein. Nach der Analyse kommt dem Stoff die Bruttoformel $C_{22}H_{34}O_4$ zu. Aus diesen Befunden ergab sich, daß nicht das erwartete Dioxyketon (IX), sondern die 3-Acetoxy-allo-ätiocholansäure (X) entstanden war. Diese Säure wurde von Steiger und Reichstein (35) durch Hydrieren der aus Stigmasterin dargestellten 3-Acetoxy-allo-ätiocholensäure gewonnen. Als Schmelzpunkte geben Steiger und Reichstein für die freie Säure 247°—249° (korr.) an und für den Methylester 142°—144°.

Durch Methylieren der erhaltenen Säure mit Diazomethan in ätherischer Lösung wurde der Methylester bereitet, ein Kristallisat vom Schmelzpunkt 145°—146°, dessen Analyse mit der Formel $C_{23}H_{36}O_4$ übereinstimmt.

Es ist bemerkenswert, daß trotz der eingehaltenen milden Bedingungen die Oxydation des α,β-ungesättigten Ketons nicht zum Diol führte, sondern unter Abspaltung der Seitenkette zur Bildung der 3-Acetoxy-allo-ätiocholansäure. Die Entstehung der 3-Acetoxy-allo-

ätiocholylglyoxylsäure wäre eher zu erwarten gewesen unter Aufspaltung der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 21 und 22.

Durch Behandlung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-dioxims mit Mineralsäure erhielt G. Hanisch (31) das Analogon dieser Säure aus der Koprostanreihe, die 3-Oxy-ätiocholylglyoxylsäure (IIa), die durch Oxydation mit Chromsäure in die 3-Oxo-ätiocholansäure übergeführt wurde.

Nach den Ergebnissen der Perhydrol-Oxydation erscheint eine Darstellung des 3-Oxy-allo-ätiocholylglyoxals (XI) durch oxydative Spaltung des dargestellten ungesättigten Ketons aussichtslos. Dieses Keton ist offenbar weit weniger stabil als das von Hoehn und Mason untersuchte 3,12-Diacetoxy-ätiocholanylstyrylketon.

Unter Vermeidung des oxydativen Einflusses des Perhydrols wurde die Gewinnung des Oxyketons (IX) durch Umsetzung des α,β-ungesättigten Ketons mit Osmiumsäure nach Criegee (36) versucht. Nach der Aufarbeitung der Reaktionslösung wurde ein Kristallisat vom Schmelzpunkt 233°—235° gefaßt. Eine Mischprobe desselben mit 3-Oxy-allo-ätiocholansäure schmolz bei 195°. Da nur eine geringe Menge dieses Stoffes isoliert wurde, konnte eine eindeutige Analyse nicht erhalten werden, so daß seine Charakterisierung späteren Versuchen überlassen bleiben muß.

Die Darstellung eines dem Testalolon entsprechenden Ketoaldehyds ist bisher nicht gelungen. Bei den Versuchen zur Gewinnung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals durch Selendioxyd-Oxydation des Pregnanolons und Umsetzung des Reaktionsproduktes mit Ketonreagenzien zeigte sich, daß die bei den Aldoximen bekannte schwere Spaltbarkeit — wie bei dem Dioxim — auch bei allen angeführten Hydrazonen vorliegt.

Ob der im zweiten Teil eingeschlagene Weg über ein ungesättigtes Keton durchführbar ist, kann noch nicht endgültig entschieden werden

Beschreibung der Versuche.

Umsetzung des Dehydroandrosterons mit Dichloressigester nach Darzens.

0,5 g Dehydroandrosteron wurden in 30 ccm absol. Äther gelöst und 2,10 ccm (2,75 g) Dichloressigester hinzugefügt. Die Lösung wurde mit 0,45 g Magnesium 24 Stunden gekocht und darauf mit Eiswasser und Essigsäure versetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die Lösung mehrmals ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein gelbes Öl, das beim Anspritzen mit Methanol kristallisierte. Ausbeute: 310 mg.

Aus Methanol umgelöst: Schmp. 198°—199°.

I. 5,041 mg Subst.; 11,67 mg CO_2; 3,180 mg H_2O.
6,551 mg Subst.; 4,490 mg AgCl.

II. 4,962 mg Subst.; 11,52 mg CO_2; 3,10 mg H_2O.
8,551 mg Subst.; 5,99 mg AgCl.

$C_{21}H_{28}O_3Cl_2$	Ber.:	C 63,14	H 7,07	Cl 17,77
	Gef.: I.	C 63,16	H 7,06	Cl 16,94
	II.	C 63,32	H 6,99	Cl 17,31

Oxim des Dehydroandrosterondichloracetats.

40 mg Substanz wurden mit einer alkoholischen Lösung von Hydroxylaminacetat 1 Stunde gekocht. Ausbeute: 30 mg Oxim, das nach Umlösen aus verd. Alkohol bei 203°—204° schmolz.

3,353 mg Subst.; 0,097 ccm N_2 (24,5°, 760 mm)

$C_{21}H_{29}O_3Cl_2N$	Ber.:	3,38% N
	Gef.:	3,32% N

16-Acetyl-dehydroandrosteron.

2 g Dehydroandrosteron wurden in absol. Benzol gelöst und mit 7 ccm Essigester und 1,6 g fein verteiltem Natrium 48 Stunden stehen gelassen. Das Natrium wurde mit Wasser zersetzt und die Wasserschicht von der Benzolschicht getrennt.

Aus der Benzolschicht wurde in einem Fall ein Stoff gewonnen, dessen Zersetzungspunkt nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol und aus Dioxan bei 272°—275° lag. Ausbeute: 95 mg.

3,971 mg Subst.; 11,435 mg CO_2; 3,410 mg H_2O; 0,039 mg Rückst.

$(C_{19}H_{29}O_2)_2$ Ber.: C 78,83 H 10,05

Gef.: C 79,31 H 9,70

In allen anderen Fällen wurden aus den Benzollösungen schwer zu kristallisierende Öle gewonnen, die Dehydroandrosteron und Dehydroandrosteronacetat enthielten.

Aus der Wasserschicht wurde durch Ansäuern und Ausäthern ein braunes, nicht kristallisierendes Öl gewonnen. Es wurde in heißer Alkohollösung mit Kupferacetat versetzt. Der entstehende Niederschlag wurde zur Entfernung des überschüssigen Kupferacetats in Chloroform gelöst und mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol umkristallisiert schmolz das Kupfersalz bei 264° unter Zersetzung. Ausbeute 330 mg.

Es wurde in Chloroform gelöst und durch Schütteln mit 4-n H_2SO_4 zerlegt. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb die kupferfreie Substanz als amorphes Pulver, das sich nicht kristallisiert erhalten ließ. Es sinterte bei 126° und schmolz bis 136°. Ausbeute: 236 mg Rohprodukt.

3,771 mg Subst.; 10,480 mg CO_2; 3,060 mg H_2O.

$C_{21}H_{30}O_3$ Ber.: C 76,36 H 9,16

Gef.: C 75,84 H 9,08

16-Acetyl-dehydroandrosteron-oxim.

25 mg Substanz wurden in alkoholischer Lösung mit Hydroxylaminacetat 30 Minuten gekocht; das Oxim kristallisierte in Nadeln und schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 275°.

2,717 mg Subst.; 0,103 ccm N_2 (28°, 751 mm)

$C_{21}H_{31}O_3N$ Ber.: 4,06 Gef.: 4,25

2,332 mg Subst.; 6,210 mg CO_2; 1,950 mg H_2O.

Ber.: C 72,99 H 9,05

Gef.: C 72,66 H 9,36

Reduktion des 16-Acetyl-dehydroandrosterons mit Hefe nach Mamoli.

100 mg Substanz (Schmp. 97°—106°) wurden mit 20 g Hefe und 40 g Rohrzucker in 200 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol 3 Tage ver-

goren. Nach Ausäthern und Verdampfen des Äthers wurde ein Öl erhalten, das in Alkohol aufgenommen in feinen Nadeln kristallisierte. Ausbeute: 30 mg Schmp. 214°—216°.

Aus Alkohol umgelöst: Smp. 222°.

5,249 mg Subst.; 14,6 mg CO_2; 4,710 mg H_2O.

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber.: C 75,85 H 9,71

Gef.: C 75,86 H 10,04

Acetat des Reduktionsproduktes.

22 mg des Reduktionsproduktes wurden in Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1 ccm Essigsäureanhydrid 4 Tage sich selbst überlassen. Nach der Aufarbeitung wurde ein Acetat vom Schmelzpunkt 157°—158° erhalten.

30 mg Substanz wurden durch Kochen mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser wurde dasselbe Acetat wie oben erhalten.

I. 4,332 mg Subst.; 11,720 mg CO_2; 3,66 mg H_2O.

II. 5,04 mg Subst.; 13,535 mg CO_2; 4,110 mg H_2O.

$C_{23}H_{34}O_4$ Ber.: C 73,75 H 9,15

Gef.: I. C 73,79 H 9,45

II. C 73,25 H 9,12

Versuche zur Kondensation von Dehydroandrosteron mit α-Chlorpropionsäureester.

I. *Mit Natrium in flüssigem Ammoniak:*

2 g Natrium wurden in 70—100 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und zu dieser Lösung eine solche von 1 g Dehydroandrosteronacetat in 70 ccm Äther zugefügt. Unter Umschütteln wurde tropfenweise mit 8,5 ccm α-Chlorpropionsäureester versetzt, wobei die blaue Farbe der Lösung nach Gelb umschlug.

Nach dem Abdestillieren des Ammoniaks hinterblieb ein gelber Rückstand, der mit Wasser zersetzt und ausgeäthert wurde. Nach Verdampfen des Äthers wurde ein nicht kristallisierendes Öl erhalten. Es wurde in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 2,5 g Girardreagens T in 60 ccm Alkohol 1 Stunde gekocht, unter Zugabe von 7 ccm Eisessig.

Beim Eingießen der alkoholischen Lösung in Eiswasser, das zur Neutralisation von 9/10 des Eisessigs 5,84 g Soda enthielt, trat eine

starke Trübung auf. Die anfallende ketonfreie Substanz schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 174° und war Androstendiol.

Die Girardverbindung der Ketone wurde durch Ansäuern der wässrigen Lösung zersetzt. Durch Ausäthern wurden 300 mg Dehydroandrosteron erhalten.

Durch Ansäuern und Ausäthern der oben erhaltenen wässrig-alkalischen Lösung wurde wenig Öl gewonnen, das nicht kristallisierte.

II. *Mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak:*

Durch eine Lösung von 4 g Natrium in flüssigem Ammoniak wurde, nach Zugabe von Ferrinitrat als Katalysator, solange ein Luftstrom gesaugt, bis die blaue Farbe der Na-Lösung verschwunden und das ganze Natrium in Natriumamid verwandelt war.

Dann wurde eine Lösung von 5 g Dehydroandrosteron in 250 ccm absol. Äther zugefügt und unter Rühren 25 ccm Ester zugetropft.

Bei der Aufarbeitung wurde — wie im vorhergehenden Versuch — in neutrale und saure Anteile getrennt. Aus der neutralen Fraktion wurden durch Trennung mit Girardreagens 3,2 g Dehydroandrosteronacetat zurückgewonnen. Es war in diesem Fall keine Verseifung des Acetats eingetreten.

Die saure Fraktion wurde mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan methyliert. Darauf wurden mit Girardreagens die Ketoester abgetrennt und die ketonfreien Ester durch ½stündiges Kochen mit 4%iger methylalkoholischer Kalilauge verseift. Im Verseifungsprodukt müßten die entstandenen freien Glycidsäuren vorliegen.

Zur Decarboxylierung wurde in Dioxan 3 Stunden gekocht. Nach Abdestillieren des Dioxans wurde in Alkohol aufgenommen und versucht, die jetzt evtl. gebildeten Ketone wieder mit Hilfe von Girardreagens zu isolieren. Dabei wurden aber nur sehr geringe Mengen brauner Öle gewonnen, so daß eine Weiterverarbeitung aussichtslos erschien.

Beschreibung der Versuche zur Darstellung des 3-Oxy-ätiocholylglyoxals und des 3-Oxyalloätiocholylglyoxals.

Oxydation des Pregnanol-3-ons-20.

400 mg Pregnanolon wurden mit 1,2 g Selendioxyd in 15 ccm Isoamylalkohol 3 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom

Selen abfiltriert, das Filtrat mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung der gebildeten Säuren 3mal mit 1-n Natronlauge gewaschen. Nach weiterem Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther verdampft und der Isoamylalkohol im Vakuum unter Stickstoff abdestilliert. Es hinterblieb ein rotbraunes Öl, das mit den verschiedenen Hydrazinderivaten umgesetzt wurde.

3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di (p.benzoesäure)-hydrazon.

Zu der Lösung des Oxydationsproduktes von 1 g Pregnanolon in Isoamylalkohol wurden 4 Teile p.Hydrazinobenzoesäure in 100 ccm Äthanol zugefügt. Beim Erwärmen der Lösung schied sich eine gelbe Masse aus, die sich beim Kochen ständig vermehrte. Nach 2 Stunden wurde der gelbe Niederschlag abfiltriert.

Er war löslich in Alkalien und Pyridin, sonst in allen üblichen Lösungsmitteln und Säuren gänzlich unlöslich. Er schmolz unter Zersetzung bei 295°—298°.

Die Substanz wurde in heißem Pyridin gelöst. Sie kristallisierte daraus in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 289°—290° (Zersetzung). Beim Umkristallisieren sank also der Schmelzpunkt auffallenderweise um 5°.

2,874 mg Subst.; 0,162 ccm N_2, (22°, 758 mm)
$C_{35}H_{44}O_5N_4$ oder $C_{28}H_{38}O_4N_2$
auf Mono-hydrazon Ber.: N 5,83
Gef: 6,47% N
auf Di-hydrazon Ber.: N 9,38

Ausbeute: 508 mg (entspricht 360 mg 3-Oxy-ätiocholylglyoxal).

Die Analyse würde auf ein Monohydrazon hindeuten. Da aber eine Komplexverbindung mit dem Pyridin nicht ausgeschlossen war, wurde versucht, die Substanz ohne Zusatz von Pyridin analysenrein zu erhalten. Sie wurde in verdünntem Alkali gelöst und die Lösung mit Äther-Alkohol durchgeschüttelt. Das Dihydrazon wurde dann mit verdünnter Salzsäure gefällt, filtriert, in Äthanol gekocht und getrocknet.

Analyse (Halbmikro):

43,84 mg Subst.; 3,92 mg N_2 (22°, 708 mm)
$C_{35}H_{44}O_5N_4$ Ber.: 9,38 % N
Gef.: 9,68 % N

Spaltungsversuche mit dem 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-(p.benzoesäure)-hydrazon.

Mit Benzaldehyd.

100 mg des Dihydrazons wurden in 25 ccm Benzaldehyd 6 Stunden unter Stickstoff zum leichten Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit ½-n wässerigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung wurde der Rückstand einer Vakuumwasserdampfdestillation in Stickstoff unterzogen. Dabei ging der Benzaldehyd mit Wasserdampf über. Die zurückbleibende Lösung wurde ausgeäthert. Hierbei ging ein Teil in den Äther, ein zweiter Teil war äther- und wasserunlöslich.

Der ätherlösliche Teil: Die ätherische Lösung wurde in der üblichen Weise mit Alkali und Säure gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es wurde eine farblose Substanz erhalten, die sich aus Pyridin-Methanol zu Nadeln umkristallisieren ließ. Bei der Analyse stellte sich heraus, daß es sich hier um ein Trimeres des Benzaldehyds handelte. Schmp. 244°—245°.

Der unlösliche Teil: Der unlösliche Teil stellte sich als Ausgangsmaterial heraus. 72 mg.

Mit Benzaldehyd und Oxalsäure.

Ein Versuch, das oben angegebene Verfahren durch Zusatz von Oxalsäure zu ergänzen, war ebenfalls erfolglos. Dabei wurden wieder Tribenzaldehyd und das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Mit Mineralsäuren.

Es wurde versucht, auf eine Äthanol-Suspension des 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di (p.benzoesäure)-hydrazons Mineralsäuren verschiedener Konzentration einwirken zu lassen. Verschiedene Schwefelsäurekonzentrationen von 1-n bis 5-n haben keinerlei Einfluß auf die Substanz. In jedem Fall wurde das Ausgangsmaterial quantitativ zurückgewonnen.

3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-benzoylhydrazon.

Das Oxydationsprodukt von 250 mg Pregnanolon wurde in Alkohol aufgenommen und mit einer Lösung von 300 mg Benzoylhydrazin in 20 ccm Alkohol und ½ ccm Eisessig versetzt. Die Mischung wurde auf dem Wasserbad zwei Stunden erhitzt. Zur Entfernung des restlichen Selens aus der Lösung wurde bis zur Trübung

mit 10%-wässriger Kaliumcyanidlösung versetzt. Nach 3 Stunden wurde KCN-Lösung im Überschuß zugefügt und ausgeäthert. Die ätherischen Auszüge wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther verdampft. Das zurückbleibende rotbraune Öl wurde in Essigester gelöst und stehengelassen. Mit der Zeit schied sich die Hauptmenge des Kondensationsproduktes (90 mg) kristallin ab. Ein Rest von 40 mg wurde durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd isoliert.
Gesamtausbeute: 130 mg. Das entspricht 76 mg Ketoaldehyd, also 30% Ausbeute an Ketoaldehyd.

2,563 mg Subst.; 6,930 mg CO_2; 1,820 mg H_2O.

$C_{35}H_{44}O_3N_4$ Ber.: 73,94% C, 7,74% H

Gef.: 73,74% C, 7,88% H

3,001 mg Subst.; 0,243 ccm N_2; (22°; 764 mm)

Ber.: 9,86% N

Gef.: 9,43% N

Aus Essigester kristallisierte das di-Benzoylhydrazon in weißen Nadeln vom Schmp. 215°. Drehung $[\alpha]_D^{19} = +13{,}5°$ i. A.

Spaltungsversuche mit dem 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-benzoylhydrazon.

Mit 1-n H_2SO_4.

200 mg des di-Benzoylhydrazons wurden in 20 ccm 1-n alkoholischer Schwefelsäure gelöst und auf dem Wasserbad 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in H_2O gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge wurden mit 1-n Natronlauge gewaschen. Beim Durchschütteln mit Alkali schlägt die Farbe der Lösung nach Rot um. Wenn die Lösung mit 1-n HCl durchgeschüttelt wird, nimmt sie die ursprüngliche gelbe Farbe an.

Beim Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, das mit Essigester aufgenommen wurde. Das in Essigester unlösliche amorphe Pulver wurde abfiltriert und in verdünntem Äthanol umkristallisiert: Farblose Prismen, Schmp. 247°—250° (unter Zersetzung).

Es war löslich in warmem Alkohol, leicht löslich in Pyridin, schwer löslich in heißem Benzol, nahezu unlöslich in kaltem Benzol und in Essigester.

2,850 mg Subst.; 7,775 mg CO_2; 2,165 mg H_2O.

$C_{28}H_{38}O_3N_2$ Ber.: 74,50% C, 8,64% H
Gef.: 74,53% C, 8,49% H
Drehung $[\alpha]_D^{19} = -31°$ i. A.

Mit m-Nitrobenzaldehyd.

50 mg des di-Benzoylhydrazons wurden in 10 ccm Benzol gelöst und mit 30 mg m-Nitrobenzaldehyd am Rückflußkühler 4½ Stunden gekocht. Schon nach einiger Zeit (etwa 1 Stunde) bildeten sich Kristalle an der Wand des Rundkolbens. Die Kristalle erwiesen sich noch nach mehrmaligem Umkristallisieren als stickstoffhaltig und schmolzen um 245°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-mono-benzoylhydrazon gab keine Depression.

Mit 1-n Salzsäure.

50 mg des 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-benzoylhydrazons wurden in 10 ccm 1-n äthylalkoholischer Salzsäure 1½ Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Ausäthern und Auswaschen der ätherischen Lösung wurde der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen. Schmp. 245°—250° (unter Zersetzung), Stickstoffprobe positiv. Aus der äthylalkoholischen Lösung schied sich 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-mono-benzoylhydrazon vom Schmelzpunkt 245°—250° aus.

Mit rauchender Salzsäure in der Kälte.

180 mg 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-di-benzoylhydrazon wurden in 15 ccm Äthanol gelöst und mit 7 ccm rauchender Salzsäure versetzt. Die Mischung erwärmte sich. Sie wurde zwei Minuten durchgeschüttelt, dann mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der nach dem Verdampfen des Äthers hinterbliebene Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen. Aus dieser Lösung wurde ebenfalls 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-mono-benzoylhydrazon vom Schmp. 250° gewonnen. Ausbeute 50 mg = 37% der Theorie.

3-Oxy-ätiocholylglyoxal-dinitrophenylhydrazon.

Die Lösung des Oxydationsproduktes von 500 mg Pregnanolon in Isoamylalkohol wurde mit 10 ccm Äthanol versetzt und nach Zufügen von 250 mg Dinitrophenylhydrazin 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht.

Beim Erkalten der Lösung schied sich eine gelbe amorphe Substanz aus. Ausbeute: 390 mg. Aus Essigester kristallisiert die Substanz in kleinen Nadeln vom Schmelzpunkt 284°.

3,359 mg Subst.; 0,459 ccm N_2 (20°, 755 mm)
$C_{33}H_{40}O_9N_8$ Ber.: N 16,18%
Gef.: N 15,81%

Spaltungsversuche mit dem 3-Oxy-ätiocholylglyoxal-dinitrophenylhydrazon.

Mit Benzaldehyd.

100 mg des Dinitrophenylhydrazons wurden in 10 ccm Benzaldehyd gelöst und 8 Stunden gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und mit 1-n Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand einer Vakuumwasserdampfdestillation unter Stickstoff unterzogen. Dabei ging der Benzaldehyd mit Wasserdampf über. Es hinterblieb ein dunkelbraunes Öl, aus dem auch nach Adsorption an Aluminiumoxyd kein Kristallisat gewonnen werden konnte.

Mit Benzaldehyd und Oxalsäure.

100 mg des Dinitrophenylhydrazons wurden in 10 ccm Benzaldehyd gelöst und nach dem Zufügen von 5 ccm Alkohol und 1,4 g Oxalsäure 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, dabei blieb ein Teil ungelöst, er wurde abfiltriert. Nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt handelt es sich dabei um Ausgangsmaterial. Es wurden 55 mg Ausgangsstoff zurückgewonnen. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Benzaldehyd wie vorher entfernt. Aus dem zurückgebliebenen Öl wurden noch 23 mg Dinitrophenylhydrazon zurückgewonnen.

Bei einem zweiten Versuch wurden ebenfalls 100 mg in Benzaldehyd mit Oxalsäure 6 Stunden gekocht. Auch hier konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden.

Mit 8proz. Schwefelsäure.

100 mg Dinitrophenylhydrazon wurden mit einer Mischung von 20 ccm Alkohol, 2 ccm konz. H_2SO_4 und 3 ccm Wasser 8 Stunden gekocht. Die Substanz ging nur zu einem kleinen Teil in Lösung. Es wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Mit 13proz. Schwefelsäure.

100 mg Dinitrophenylhydrazon wurden mit 100 ccm Alkohol und 15 ccm konz. Schwefelsäure 8 Stunden gekocht. Danach wurde die klare Lösung in Wasser gegossen und die wässrige Lösung mehrmals

ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein braunes Öl, das in Alkohol aufgenommen wurde. Aus der alkoholischen Lösung wurden 90 mg Ausgangsmaterial isoliert.

Mit 25 proz. Schwefelsäure.

160 mg Dinitrophenylhydrazon wurden mit 45 ccm Alkohol und 15 ccm konz. Schwefelsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde aufgearbeitet wie bei dem vorigen Versuch. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein nicht kristallisierendes Öl.

3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketon.

1,29 g Allopregnanolonacetat wurden in 15 ccm absol. Äthanol gelöst. Die Lösung wurde mit 0,5 ccm frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt und nach Zugabe von 20 ccm Natriumäthylatlösung (0,08 g Natrium pro ccm) zwei Tage stehen gelassen. Die Mischung wurde dann mit 200 ccm Äther versetzt, die Ätherlösung mit Salzsäure geschüttelt, dann mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 20 ccm Pyridin gelöst und mit 10 ccm Essigsäureanhydrid eine Nacht stehen gelassen. Die Lösung wurde dann mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus dem Ätherauszug wurde das Pyridin mit Schwefelsäure entfernt. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein Öl zurück, das nach Zufügen von Aceton kristallisierte. Das zuerst erhaltene Kristallisat zeigte einen Schmelzpunkt von 138°—142°. Aus der Mutterlauge wurde eine Fraktion gewonnen, die unscharf zwischen 170 und 185° schmolz. Es wurden im Ganzen 895 mg des 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketons erhalten.

I. 4,893 mg Subst.; 14,42 mg CO_2; 3,93 mg H_2O.
Schmp. 138°—142°

II. 4,907 mg Subst.; 14,42 mg CO_2; 3,91 mg H_2O.
Schmp. 170°

III. 3,026 mg Subst.; 8,910 mg CO_2; 2,510 mg H_2O.
Schmp. 204°

$C_{30}H_{40}O_3$	Ber.:	C 80,30%	H 8,99%
	Gef.: I.	C 80,39%	H 8,99%
	II.	C 80,18%	H 8,92%
	III.	C 80,34%	H 9,28%

3-Oxy-allo-ätiocholylstyrylketon.

100 mg des rohen Kondensationsproduktes wurden mit 10 ccm einer 4%igen methylalkoholischen Kalilauge eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in Wasser gegossen und die wässrige Suspension mit Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand mit Aceton versetzt. Das entstehende kristalline Produkt schmolz bei 115°. Aus den Mutterlaugen wurde durch Destillation im Hochvakuum und anschließendes Umkristallisieren aus Methanol ein Kristallisat vom Schmelzpunkt 185°—186° erhalten.

4,874 mg Sbst.; 14,165 mg CO_2; 4,17 mg H_2O.

$C_{28}H_{38}O_2 \cdot H_2O$ Ber.: C 79,20% H 9,50%

Gef.: C 79,20% H 9,57%

3-Acetoxy-allo-ätiocholansäure.

300 mg 3-Acetoxy-allo-ätiocholylstyrylketon wurden in 10 ccm absolutem Äther gelöst und mit 0,6 ccm Perhydrol und 2 ccm einer 2%igen ätherischen Osmiumsäurelösung 24 Stunden bei 20° sich selbst überlassen. Die Mischung wurde im Vakuum ohne Erhitzen bis zum vollständigen Verschwinden des Osmiumsäure-Geruches eingedampft. Der weiße Rückstand wurde in Methanol aufgenommen. Aus dieser Lösung wurden 210 mg der 3-Acetoxy-allo-ätiocholansäure erhalten, die in Blättchen vom Schmelzpunkt 242°—244° kristallisierte.

5,102 mg Subst.; 13,63 mg CO_2; 4,36 mg H_2O.

$C_{22}H_{34}O_4$ Ber.: C 72,88% H 9,46%

Gef.: C 72,89% H 9,56%

3-Acetoxy-allo-ätiocholansäure-methylester.

23 mg 3-Acetoxy-allo-ätiocholansäure wurden in 2 ccm absolutem Äther gelöst und mit 2 ccm einer Lösung von Diazomethan in Äther versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der nach dem Verdampfen des Äthers hinterbliebene weiße Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen. Aus der alkoholischen Lösung kristallisierte der Methylester in glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 145°—146°.

Ausbeute: 15 mg.

1,982 mg Subst.; 5,33 mg CO_2; 1,78 mg H_2O.

$C_{23}H_{36}O_4$ Ber.: C 73,35% H 9,64%

Gef.: C 73,37% H 10,04%

Umsetzung des 3-Oxy-allo-ätiocholylstyrylketons mit Osmiumsäure.

200 mg des Ketons VII vom Schmelzpunkt 138°—142° wurden in 10 ccm absolutem Äther gelöst, mit 6,5 ccm einer 2%igen ätherischen Lösung von Osmiumsäure versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde der Äther im Vakuum abdestilliert und der hinterbliebene Rückstand mit 2 g Natriumsulfit in 20 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol 2 Stunden gekocht. Die alkoholische Lösung wurde heiß filtriert und der Rückstand zweimal mit Alkohol ausgekocht. Die Alkoholauszüge wurden vereinigt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen der Lösung mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Chloroform im Vakuum verdampft. Aus der Lösung des Rückstandes in Alkohol wurden 23 mg eines Stoffes vom Schmelzpunkt 233°—235° isoliert.

Literaturverzeichnis.

1) Butenandt, Westphal und Hohlweg, H. 227, 84 (1934).
2) Slotta, Ruschig u. Fels, B. 67, 1270, 1624 (1934).
3) Hartmann u. Wettstein, Helv. chim. Acta 17, 878 (1934).
4) Allen u. Wintersteiner, Sc. 80, 190 (1934).
5) Butenandt, Westphal u. Cobler, B. 67, 1611, 2085 (1934).
6) Fernholz, B. 67, 2027, 1855 (1934).
7) Butenandt u. Schmidt, B. 67, 1893, 1901 (1934).
8) Reichstein: Ergebn. der Vitamin- u. Hormonforschung, Bd. I, 334, Leipzig 1938.
9) Kendall, Mason u. a., J. biol. Chem. 114, 613; 116, 267; 120, 719 (1937).
10) Wintersteiner u. a., J. biol. Chem. 111, 585, 599; 116, 291 (1936).
11) Steiger u. Reichstein, Nature 139, 925.
12) Steiger u. Reichstein, Helv. chim. Acta 21, 546.
13) Reichstein u. a., Helv. chim. Acta 21, 1199.
14) Shiro Hirano, J. pharm. Soc. Japan 56, 9, 717 (1936).
15) Butenandt u. Dannenbaum, H. 229, 192 (1934).
16) Butenandt u. Mitarb., H. 237, 57 (1935).
Schoeller, Serini u. Gehrke, Naturw. 23, 337 (1935).
Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta 18, 986 (1935).
E. S. Wallis u. Fernholz, J. Am. Chem. Soc. 57, 1504 (1935).
17) G. Darzens, C. r. 1936, 1374; 1937, 272.
18) Butenandt, Westphal u. Cobler B. 67, 1611, 2085 (1934).
19) Ercoli u. Mamoli, Zbl. 1938 I, 335.
20) C. Goergens, Dissertation Danzig 1937.
21) Mamoli u. Vercellone, B. 70, 470, 2079 (1937).
22) G. Darzens, C. r. 141, 766 (1906).
23) Girard, Helv. chim. Acta 1095 (1936).
24) Vaughn, Vogt u. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc. 56, 2120 (1934).
25) Yanall, Wallis, J. Am. Chem. Soc. 59, 951 (1937).
26) Butenandt u. G. Müller, B. 71, 191.
Marker, J. Am. Chem. Soc. 59, 1841 (1937).
27) Butenandt, B. 63, 659 (1930).
Butenandt, B. 64, 2529 (1931).
28) Adams u. Shriner, Organic Syntheses Vol. I 1932 p. 452.
W. F. Bruce, J. Am. Chem. Soc. 58, 687 (1936).
29) Riley, Morley u. Friend, J. Chem. Soc. London 1932, 1875, 2342.
30) M. Henze u. R. Müller, H. 214, 281 (1933).
31) G. Hanisch, Dissertation Danzig 1937.
32) W. M. Hoehn, H. L. Mason, J. Am. Chem. Soc. 60, 6, 1493 (1938).
33) C. Weygand, A. Matthes; A. 449, 29.
34) Butenandt und Wolz, B. 71, 1483.
35) Steiger und Reichstein, Helv. chim. Acta 20, 1049.
36) Criegee, A. 522, 75 (1936).
37) Criegee, B. 64, 260 (1931).

Lebenslauf.

Am 17. Februar 1912 wurde ich, Lieselotte Poschmann, als Tochter des Verwaltungsbeamten Franz Poschmann und seiner Ehefrau Emma geb. Castrup in Essen geboren.

Von Ostern 1922 bis Ostern 1928 besuchte ich die Mädchen-Mittelschule in Essen-Altenessen. Ostern 1928 trat ich in die Untersekunda der Luisenschule (Oberlyzeum) in Essen ein und legte dort Ostern 1932 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1932 begann ich an der Universität Münster das Studium der Chemie und bestand im Dezember 1934 dort das 1. Verbandsexamen. Vom Sommersemester 1935 bis zum Ende des Wintersemesters 1936—37 studierte ich an der Technischen Hochschule in Danzig und legte dort im Februar 1937 das 2. Verbandsexamen ab.

Seit Februar 1937 war ich mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem beschäftigt.